

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 octobre 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/084943 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 295/22, C07C 233/65,
69/76, 63/72, 63/331, 65/24, 233/78, C07D 209/14, C07C
233/69, C07D 211/16, A61K 31/165, 31/445, A61P 25/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/01134

(22) Date de dépôt international : 10 avril 2003 (10.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/04567 11 avril 2002 (11.04.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BARTH,**
Francis [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680
Saint-Georges d'Orques (FR). **MARTINEZ, Serge**
[FR/FR]; 4, rue Raoul, F-34000 Montpellier (FR). **RI-**
NALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR]; 2, rue des
Fontardies, F-34680 Saint-Georges d'Orques (FR).

(74) Mandataire : **THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;**
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

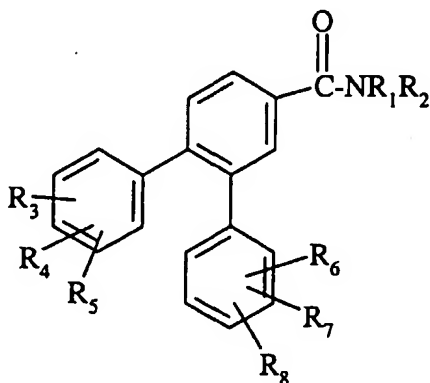
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: TERPHENYL DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : DERIVES DE TERPHENYLE, LEUR PREPARATION, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTE-
NANT



(I)

(57) Abstract: The invention concerns terphenyl derivatives of formula
(I) and their preparations as well as pharmaceutical compositions con-
taining them. Said compounds have a cannabinoid CB₁ receptor antago-
nist activity.

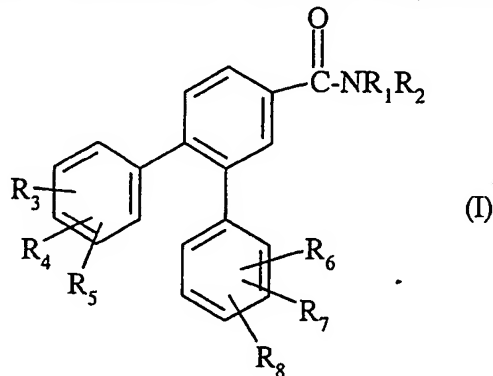
(57) Abrégé : L'invention est relative à des dérivés de terphényle de for-
mule: (I) ainsi qu'à leur préparation et aux compositions pharmaceu-
tiques les contenant. Ces composés présentent une activité antagoniste
des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes.

WO 03/084943 A2

DERIVES DE TERPHENYLE, LEUR PREPARATION, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT.

La présente invention se rapporte à des dérivés de terphényle, à leur préparation et à des compositions pharmaceutiques les contenant.

Ainsi, la présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₂ représente :
 - . un groupe (C₃-C₇)alkyle ,
 - . un groupe indan-1-yle ou 1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-yle, lesdits groupes étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle ;
 - . un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, benzyle, (C₁-C₃)alcoxycarbonyle ou (C₁-C₄)alcanoyle ;
 - . un groupe NR₉R₁₀ ;
 - . un groupe (CH₂)_nR₁₁, CH(CH₃)R₁₁, (CH₂)_mN(CH₃)R₁₁ ;
 - . un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
- ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un radical pipérazin-1-yle substitué en -4 par un groupe phényle ou benzyle, soit un radical pipéridin-1-yle disubstitué en -4 par un groupe phényle ou benzyle et par un groupe (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₃)alcanoyle ; les groupes phényles ou benzyles substituants le radical pipérazin-1-yle ou le radical pipéridin-1-yle étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle ;
- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy ou trifluorométhyle ;

- R₉ et R₁₀ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, ou (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₁₁ représente :
 - un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisi parmi un atome d'halogène ou un groupe méthyle ;
 - un radical hétéroaryle de 6 à 10 atomes contenant un ou plusieurs atomes d'azote ;
- n représente 1, 2 ou 3 ;
- m représente 0, 2 ou 3 ;

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Par groupe alkyle, on entend un radical linéaire ou ramifié, tel que, en particulier : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, isohexyle, le groupe méthyle étant préféré pour un (C₁-C₄)alkyle, les groupes *tert*-butyle, 2-méthylbutyl-2, 3,3-diméthylbutyl-2, étant préféré pour un (C₁-C₆)alkyle.

Par groupe (C₁-C₆)alcoxy, on entend un radical linéaire ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone, le groupe méthoxy étant préféré.

Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode; les atomes de fluor, chlore ou brome étant préférés.

Les radicaux carbocycliques non aromatiques en C₃-C₁₂ comprennent les radicaux mono ou polycycliques, condensés ou pontés. Les radicaux monocycliques incluent les cycloalkyles par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle ; le cyclohexyle et le cyclopentyle étant préférés. Les radicaux di- ou tricycliques condensés, pontés ou spiraniques, incluent par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5.5]undécanyle, bicyclo[2.2.1]heptanyle ; le spiro[5.5]undécanyle et le bicyclo[2.2.1]heptanyle étant préférés.

Par radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome tel que O ou N, on entend des radicaux tel que morpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, 3,6-dihydropyridin-1-yle, octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-yle, les radicaux pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle et morpholin-4-yle étant préférés.

Parmi les composés selon l'invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

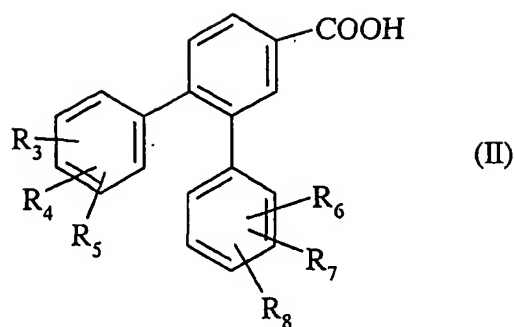
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₂ représente un groupe NR₉R₁₀ ou un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy ou trifluorométhyle ;
- R₉ et R₁₀ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

ainsi que leurs sels, leur solvats et leurs hydrates.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent par les valeurs suivantes des substituants :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ; et/ou
- R₂ représente un groupe choisi parmi pipéridin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, cyclohexyle, spiro[5.5]undécanyle, 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yle ; et/ou
- au moins l'un des substituants R₃, R₄, R₅ représente un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle ; et/ou
- au moins l'un des substituants R₆, R₇, R₈ représente un atome d'halogène.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I). Ce procédé est caractérisé en ce qu'on traite un dérivé fonctionnel de l'acide terphénylique de formule :



dans laquelle $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ sont tels que définis pour (I) avec une amine de formule HNR_1R_2 (III) dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour (I). Eventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels et/ou solvats.

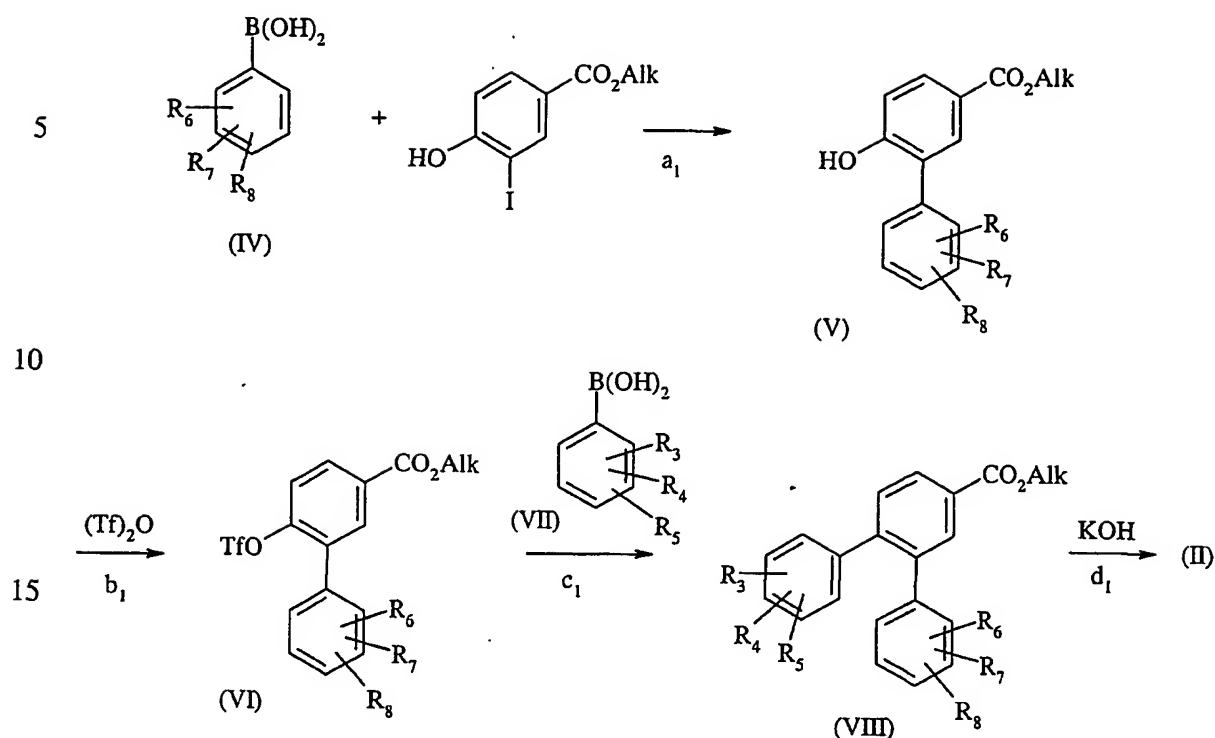
Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$ dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium (BOP).

Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut faire réagir le chlorure de l'acide pyrazole-3-carboxylique, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II), avec une amine HNR_1R_2 , dans un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple) ou un amide (*N,N*-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la *N*-méthylmorpholine ou la pyridine.

Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec une amine HNR_1R_2 , dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Les acides de formule (II) peuvent être préparés selon le schéma ci-après :

SCHEMA 1



Alk = (C₁-C₄)alkyle

A l'étape a_1 , la réaction de l'organoborate de formule (IV) avec un ester de l'acide 4-hydroxy-3-iodobenzoïque est effectuée selon Farmaco Ed. Sci., 1958, 13, 121 en utilisant les conditions décrites par Suzuki dans Helv. Chim. Acta, 1992, 75, 855.

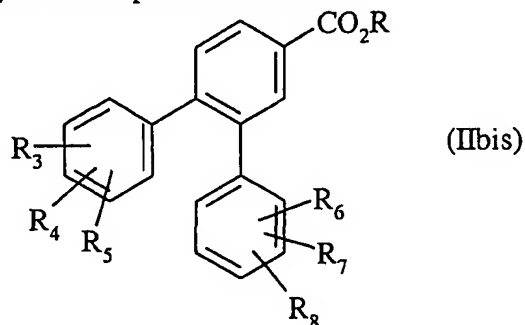
A l'étape b_1 , on fait agir l'anhydride triflique $((Tf)_2O)$ dans la pyridine pour préparer le composé de formule (VI). Ce composé est couplé, à l'étape c_1 avec un organoborate de formule (VII) selon les conditions décrites dans J. Org. Chem., 1992, 57, 379.

L'ester de terphényle ainsi formé est ensuite saponifié par des méthodes connues, par exemple en présence de potasse, pour conduire à l'acide de formule (II).

Les composés de formule (II) dans laquelle tous les substituants R_3 à R_8 sont l'hydrogène sont décrits dans le brevet US 4,916,145 et dans la publication de T. Sato et al., Bull. Chem. Soc. Jap., 1971, 44(9), 2484-2490 ; les composés de formule (II) dans laquelle les substituants R_3 et R_6 sont simultanément un 3-methoxy, un 4-methoxy ou un 3-fluor, les autres substituants R_4, R_5, R_6, R_7 et R_8 étant l'hydrogène sont décrits dans le brevet US 4,916,145 ; les composés de formule (II) dans laquelle les substituants R_3, R_4 et R_6, R_7 sont simultanément 3,4-diméthoxy, les substituants

R₅ et R₈ étant l'hydrogène sont décrits dans la publication de E. Brenna, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1998, 901-904.

Les autres acides de formule (II) et leurs esters de formule (VIII) sont nouveaux et constituent un aspect ultérieur de l'invention. Ainsi, la présente invention a également pour objet les composés de formule :



dans laquelle R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ sont tels que définis pour (I) et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle à la condition que R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ ne soient pas simultanément l'hydrogène, et à la condition que lorsque R₄, R₅, R₇ et R₈ représentent l'hydrogène, R₃ et R₆ ne représentent pas simultanément un atome de fluor en méta, ni un groupe méthoxy en méta ou en para, et à la condition que lorsque R₅ et R₈ représentent l'hydrogène, R₃, R₄ et R₅, R₆ ne représentent pas simultanément les groupes 3,4-diméthoxy.

Plus particulièrement, on préfère les composés de formule (IIbis) dans laquelle :

- R₃ est en position -4 et représente un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle ;
- R₆ est en position -2 et représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ;
- R₇ est en position -4 et représente un atome d'halogène ;
- R₄, R₅ et R₈ sont l'hydrogène.

Les amines HNR₁R₂ (III) sont connues ou préparées par des méthodes connues, on peut citer par exemple : Chem. Ber., 1986, 119, 1413-1423.

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* (IC₅₀ ≤ 10⁻⁷M) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878.

La toxicité des composés de formule (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I), ou de l'un de ses sels, solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

5 Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des désordres psychiatriques incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, la schizophrénie, ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de
10 substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance nicotinique.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des maladies d'origine
15 psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du mouvement, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, les
20 composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de
25 Tourette.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques, les douleurs chroniques d'origine inflammatoire.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme
30 médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment en tant qu'anorexigènes ou pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant. De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent
35 être utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles

vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardiovasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose chronique du foie, de l'asthme, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse et pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie ; pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité pour le traitement des troubles mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, c'est à dire pour le sevrage alcoolique et pour le sevrage tabagique.

Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I) de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats ou hydrates pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Le composé selon l'invention est généralement administré en unité de dosage.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats.

Le composé de formule (I) ci-dessus et ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kg de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,02 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,05 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,1 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement, à savoir prophylactique ou curatif. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intra-oculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,05 à 1000 mg, avantageusement de 0,1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

Dans la présente description, on utilise les abréviations suivantes :

DCM : dichlorométhane

DMF : diméthylformamide

AcOEt : acétate d'éthyle

TA : température ambiante

F : point de fusion.

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse). On mesure le pic moléculaire (M^+) et le temps de rétention (t) en minutes.

On utilise une colonne Xterra Waters[®] MS C18, commercialisée par Waters, de 2,1 x 30 mm, 3,5 μ m, à température ambiante, débit 1 mL/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,025 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau
- solvant B : 0,025 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient : Le pourcentage de solvant B varie de 0 à 100 % en 2 minutes avec un plateau à 100 % de B pendant 1 minute.

La détection UV est effectuée entre 210 nm et 400 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique à pression atmosphérique.

Pour l'interprétation des spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) les abréviations suivantes sont utilisées : s : singulet ; d : doublet ; m : massif ; se : singulet élargi ; dd : doublet de doublet.

Préparation 1.1

(II bis) : R₃, R₄, R₅ = 4-Cl ; R₆, R₇, R₈ = 2,4-diCl.

4,2'',4''-trichloro[1,1' ; 2',1'']terphényl-4'-carboxylate de méthyle.

A) Acide 4-hydroxy-3-iodobenzoïque.

5 On place 30 g d'acide 4-hydroxybenzoïque dans 780 ml d'eau contenant 18 g de soude, on ajoute 49,5 g d'iodure de sodium puis on coule lentement 675 ml d'une solution d'hypochlorite de sodium à 3,5 % et on laisse 13 heures sous agitation à TA. On ajoute 60 ml d'H₂SO₄ concentré puis, après refroidissement, on filtre le précipité formé et on le rince à l'eau. On obtient 32,46 g du composé attendu, F = 163°C.

B) 4-Hydroxy-3-iodobenzoate de méthyle.

10 On place 32,46 g de l'acide obtenu à l'étape précédente dans un mélange contenant 138 ml de méthanol et 10,36 ml d'acide sulfurique concentré et on chauffe à reflux pendant 3 heures et demie. On concentre sous vide le solvant, reprend le résidu par de l'eau déminéralisée et de l'éther éthylique. On neutralise par Na₂CO₃ puis on extrait la phase aqueuse par AcOEt. On lave à l'eau, puis par une solution saturée de NaCl. On obtient 32 g du composé attendu.

C) 2',4'-Dichloro-6-hydroxy-(1,1'-biphényl)carboxylate de méthyle.

20 On introduit sous argon 5,6 g de 4-hydroxy-3-iodobenzoate de méthyle dans 50 ml de DMF anhydre puis 4,2 g d'acide 2,4-dichlorophényl boronique et 5,54 ml de triéthylamine puis on ajoute 240 mg de tri-*orthotolyl*phosphine et on laisse sous argon pendant 1 heure. On ajoute 180 mg d'acétate de palladium puis on chauffe 4 heures à 100°C. On rajoute 2 g d'acide 2,4-dichloro-phénylboronique, 5,54 ml de triéthylamine, 120 mg de tri-*orthotolyl*phosphine et 180 mg d'acétate de palladium puis on chauffe 8 heures à 100°C. On concentre sous vide, reprend le résidu par AcOEt puis on lave par une solution de NH₄OH à 10 %. On extrait par AcOEt, lave à l'eau puis une solution saturée de NaCl. Le résidu est séché puis chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/AcOEt (82/18 ; v/v) pour obtenir 3,4 g du composé attendu.

25 D) 2',4'-Dichloro-6-((trifluorométhylsulfonyl)oxy)(1,1'-biphényl)-3-carboxylate de méthyle.

30 On place 3,27 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 150 ml de pyridine, on refroidit le milieu entre 0°C et 5°C et coule goutte à goutte 2,8 ml d'anhydride triflique. On maintient sous agitation à TA pendant une nuit puis on concentre à sec. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/AcOEt (90/10 ; v/v) pour obtenir 3,2 g du composé attendu.

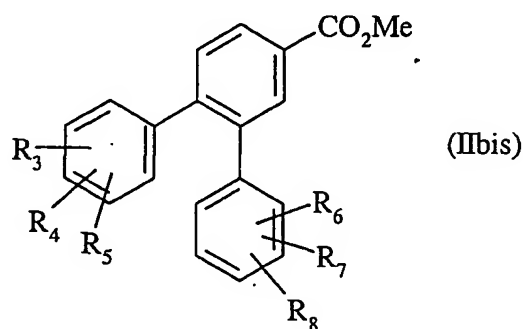
E) 4,2'',4''-trichloro[1,1' ; 2',1'']terphényl-4'-carboxylate de méthyle.

35 On place 3,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 75 ml de toluène et on ajoute 2,33 g d'acide 4-chlorophénylboronique puis 1,55 g de carbonate de

potassium. On laisse sous argon pendant 30 minutes puis on ajoute 1,38 g de tétrakis (triphenylphosphine) palladium et on chauffe le milieu réactionnel entre 80°C et 85°C pendant 3 heures. On laisse une nuit à TA puis on dilue par AcOEt, lave par une solution de Na₂CO₃ à 5 % (2 fois), puis par une solution saturée de NaCl. On sèche, puis le résidu est chromatographié sur silice par un mélange cyclohexane/AcOEt (80/20 ; v/v) pour donner 1,83 g du composé attendu qui cristallise dans l'éther isopropylique, F = 136°C.

En procédant comme décrit ci-dessus, on prépare les esters méthyliques des acides de formule (II) rassemblés dans le tableau ci-après.

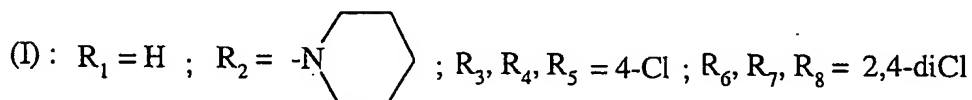
TABLEAU 1



Préparations	R ₃ , R ₄ , R ₅	R ₆ , R ₇ , R ₈	F°/RMN
1.2	4-Cl	4-Cl	223°C
1.3	4-F	2,4-diCl	RMN (DMSO-d ₆) δ ppm : 6,9 : m : 4H ; 7,25 : d : 1H ; 7,35 : dd : 1H ; 7,55 : m : 2H ; 7,80 : d : 1H ; 8,00 : dd : 1H ; 13,20 : se : 1H
1.4	4-CF ₃	2,4-diCl	206°C

EXEMPLE 1 : Composé 1

4,2'',4''-Trichloro-(N-1-pipéridinyl)-[1,1' ; 2',1'']terphényl-4'-carboxamide.



A) Acide 4,2'',4''-trichloro[1,1' ; 2',1'']terphényl-4'-carboxylique.

On place 1,33 g du composé de la Préparation 1.1 en suspension dans 30 ml d'éthanol, on ajoute 0,95 g de potasse en solution dans 5 ml d'eau et on chauffe à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à TA, on filtre sur Célite® et on

concentre à sec sous vide. Le résidu est repris par 30 ml d'eau puis acidifié à pH = 1 par addition d'HCl 1N. On refroidit le milieu à l'aide d'un bain de glace puis on extrait par AcOEt. On lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl pour obtenir 1,22 g du composé attendu, F = 237°C.

5 B) Chlorure de l'acide 4,2",4"-trichloro[1,1' ; 2',1"]terphényl-4'-carboxylique.

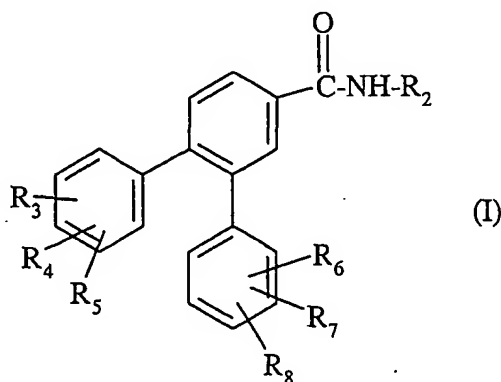
On place 500 mg de l'acide obtenu à l'étape précédente, en suspension dans 50 ml de toluène, on ajoute 0,3 ml de chlorure de thionyle et on chauffe à reflux pendant 2 heures. On concentre à 2 reprises le solvant pour obtenir 0,52 g du composé attendu sous forme solide.

10 C) 4,2",4"-Trichloro-(N-1-pipéridinyl)-[1,1' ; 2',1"]terphényl-4'-carboxamide.

On prépare une solution contenant 0,17 ml d'aminopipéridine et 0,22 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM, on refroidit cette solution entre 0°C et 5°C et l'on ajoute goutte à goutte, 0,52 g du chlorure d'acide obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de DCM. On laisse 2 jours à + 4°C. On coule sur de l'eau glacée puis on extrait au DCM et lave par une solution de Na₂CO₃ à 5 % puis une solution saturée de NaCl. On sèche puis on chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange toluène/AcOEt (88/12 ; v/v). On obtient 0,3 g du composé attendu, F = 182°C.

En procédant selon le mode opératoire de l'Exemple 1, on prépare les composés de l'invention décrits ci-après.

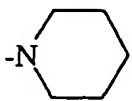
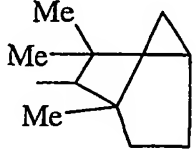
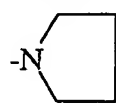
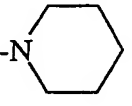
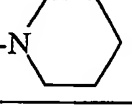
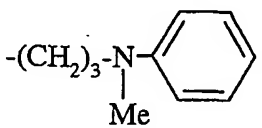
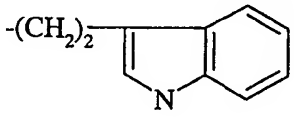
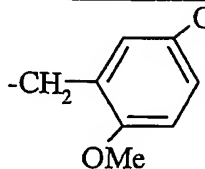
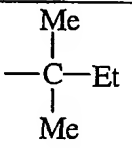
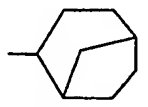
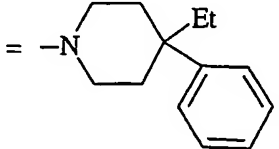
20 TABLEAU 2



30

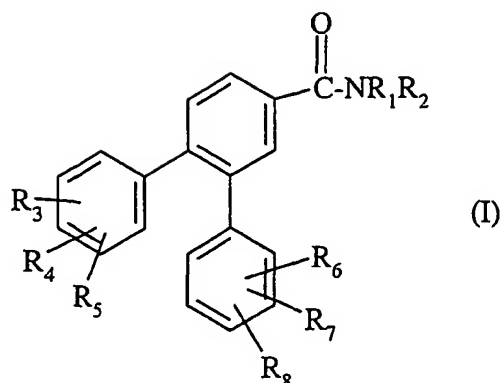
Composés	R ₁	R ₂	R ₃ , R ₄ , R ₅	R ₆ , R ₇ , R ₈	Caractérisation
1	H		4-Cl	2,4-diCl	F = 182°C

35

	2	H		4-Cl	4-Cl	F = 233°C
5	3	H	 (1S) endo	4-Cl	2,4-diCl	F = 98°C
10	4	H		4-Cl	2,4-diCl	F = 168°C
	5	H		4-F	2,4-diCl	F = 175°C
15	6	H		4-CF ₃	2,4-diCl	F = 177°C
	7	H		4-Cl	4-Cl	M ⁺ = 489,49 t = 1,95
20	8	H		4-Cl	4-Cl	M ⁺ = 484,95 t = 2,33
25	9	H		4-Cl	4-Cl	M ⁺ = 492,15 t = 2,28
	10	H		4-Cl	4-Cl	M ⁺ = 411,98 t = 2,43
30	11	H		4-Cl	4-Cl	M ⁺ = 450,50 t = 2,43
35	12	-NR ₁ R ₂		4-Cl	4-Cl	M ⁺ = 514,42 t = 2,50

REVENDICATIONS

1. Composés de formule :



dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₂ représente : . un groupe (C₃-C₇)alkyle ,

. un groupe indan-1-yle ou 1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-yle, lesdits groupes étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle ;

. un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, benzyle, (C₁-C₃)alcoxycarbonyle ou (C₁-C₄)alcanoyle ;

. un groupe NR₉R₁₀ ;

. un groupe (CH₂)_nR₁₁, CH(CH₃)R₁₁, (CH₂)_mN(CH₃)R₁₁ ;

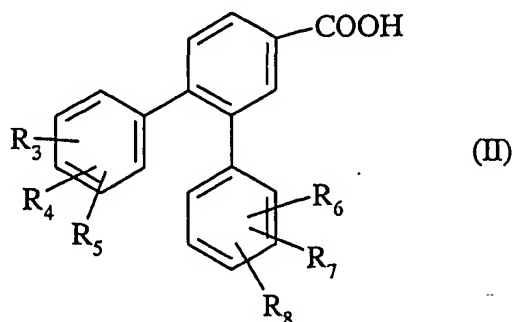
. un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;

- ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un radical pipérazin-1-yle substitué en -4 par un groupe phényle ou benzyle, soit un radical pipéridin-1-yle disubstitué en -4 par un groupe phényle ou benzyle et par un groupe (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₃)alcanoyle ; les groupes phényles ou benzyles substituants le radical pipérazin-1-yle ou le radical pipéridin-1-yle étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle ;

- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy ou trifluorométhyle ;

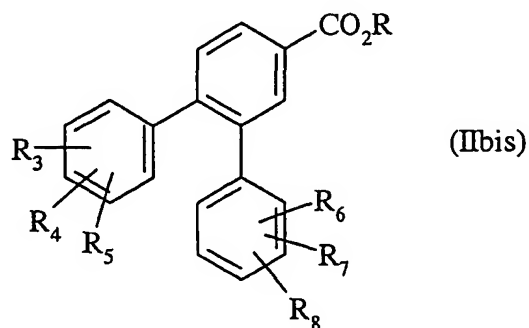
- 5 - R₉ et R₁₀ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, ou (C₁-C₄)alcoxy ;
- 10 - R₁₁ représente :
 . un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisi parmi un atome d'halogène ou un groupe méthyle ;
 . un radical hétéroaryle de 6 à 10 atomes contenant un ou plusieurs atomes d'azote ;
- n représente 1, 2 ou 3 ;
 - m représente 0, 2 ou 3 ;
 ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.
- 15 2. Composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle :
 - R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₂ représente un groupe NR₉R₁₀ ou un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
- 20 - R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy ou trifluorométhyle ;
- R₉ et R₁₀ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- 25 ainsi que leurs sels, leur solvats et leurs hydrates.
3. Composés selon la revendication 1 ou la revendication 2 de formule (I) dans laquelle :
- 30 - R₁ représente un atome d'hydrogène ; et/ou
 - R₂ représente un groupe choisi parmi pipéridin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, cyclohexyle, spiro[5.5]undécanyle, 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yle ; et/ou
- au moins l'un des substituants R₃, R₄, R₅ représente un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle ; et/ou
- 35 - au moins l'un des substituants R₆, R₇, R₈ représente un atome d'halogène.

4. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce qu'on traite un dérivé fonctionnel de l'acide terphénylique de formule :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 avec une amine de formule HNR_1R_2 (III) dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1.

5. Composés de formule :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$, à la condition que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 ne soient pas simultanément l'hydrogène, et à la condition que lorsque R_4 , R_5 , R_7 et R_8 représentent l'hydrogène, R_3 et R_6 ne représentent pas simultanément un atome de fluor en méta, ni un groupe méthoxy en méta ou en para, et à la condition que lorsque R_5 et R_8 représentent l'hydrogène, R_3 , R_4 et R_5 , R_6 ne représentent pas simultanément les groupes 3,4-diméthoxy.

6. Composé selon la revendication 5 de formule (IIbis) dans laquelle :

- 35
- R_3 est en position -4 et représente un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle ;
 - R_6 est en position -2 et représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ;

- R₇ est en position -4 et représente un atome d'halogène ;

- R₄, R₅ et R₈ sont l'hydrogène.

5

7. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un de ses sels, hydrates ou solvats pharmaceutiquement acceptables.

8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un de ses sels, hydrates ou solvats pharmaceutiquement acceptables ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10

9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de toute maladie dans laquelle le récepteur aux cannabinoïdes CB₁ est impliqué.

15

10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles psychotiques, des troubles mnésifs et cognitifs, des troubles de l'appétit et de l'obésité, ou pour le sevrage tabagique ou le sevrage alcoolique.

20

25

30

35

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 octobre 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/084943 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 295/22, C07C 233/65, 69/76, 63/72, 63/331,
65/24, A61K 31/165, A61P 25/00, A61K 31/445

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/001134

(22) Date de dépôt international : 10 avril 2003 (10.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/04567 11 avril 2002 (11.04.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BARTH,
Francis [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680
Saint-Georges d'Orques (FR). MARTINEZ, Serge
[FR/FR]; 4, rue Raoul, F-34000 Montpellier (FR). RI-
NALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR]; 2, rue des
Fontardies, F-34680 Saint-Georges d'Orques (FR).

(74) Mandataire : VARADY, Peter; Sanofi-Synthelabo, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

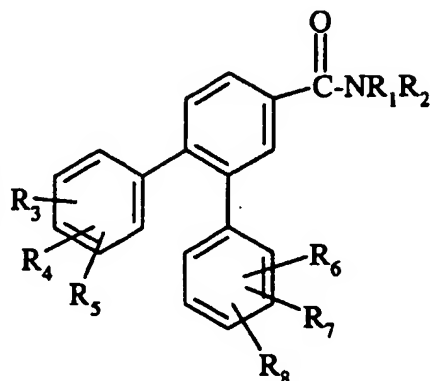
— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 1 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: TERPHENYL DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : DERIVES DE TERPHENYLE, LEUR PREPARATION, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTE-
NANT



(I)

(57) Abstract: The invention concerns terphenyl derivatives of formula (I) and their preparations as well as pharmaceutical compositions contain-
ing them. Said compounds have a cannabinoid CB₁ receptor antagonist
activity.

(57) Abrégé : L'invention est relative à des dérivés de terphényle de for-
mule: (I) ainsi qu'à leur préparation et aux compositions pharmaceutiques
les contenant. Ces composés présentent une activité antagoniste des ré-
cepteurs CB₁ aux cannabinoïdes.

WO 2003/084943 A3

PC17/03/01134

IPC 7 C07D295/22 C07C233/65 C07C69/76 C07C63/72 C07C63/331
C07C65/24 A61K31/165 A61P25/00 A61K31/445

IPC 7 C07D C07C A61K A61P

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

-/-

Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/FR 03/01134

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BRENNA, ELISABETTA ET AL: "New route to o-terphenyls: application to the synthesis of 6,7,10,11-tetramethoxy-2-(methoxycarbonyl) triphenylene"</p> <p>JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY (1998), (5), 901-904, XP002221111 page 904, colonne 1: "4'-Methoxycarbonyl-1,1':2',1"-terphenyl"; "3,3",4,4"-Tetramethoxy-4'-methoxycarbonyl-1,1':2',1"-terphenyl"</p>	1,4,5, 7-10
A	<p>US 4 916 145 A (TILLEY JEFFERSON W ET AL) 10 April 1990 (1990-04-10) colonne 32, ligne 17: "3,4-diphenylbenzoic acid methyl ester", ligne 26: "3,4-diphenylbenzoic acid"; colonne 47, exemples 63,64,65; colonne 49, exemples 75,76,77</p>	1,4,5, 7-10
A	<p>SATO, TAKEO ET AL: "Photoaryl coupling reactions. VII. New route to polycondensed aromatics Photolytic formation of triphenylene and dibenzo'fg, op!naphthacene ring systems"</p> <p>BULL. CHEM. SOC. JAP. (1971), 44(9), 2484-90, XP002221112 page 2489, colonne 2, ligne 60: "ethyl o-terphenyl-4-carboxylate"</p>	1,4,5, 7-10
P,X	<p>BASS, CAROLINE E. ET AL: "SR-141716A-induced stimulation of locomotor activity. A structure-activit relationship study"</p> <p>PHARMACOLOGY, BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR (2002), 74(1), 31-40 , XP002256669 page 36, Tableau 4: 0-1803</p>	1-3,7-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No. PCT/FR 03/01134

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2800375	A	04-05-2001	FR 2800375 A1	04-05-2001
			AU 1286001 A	14-05-2001
			EP 1230244 A2	14-08-2002
			WO 0132663 A2	10-05-2001
			HU 0203509 A2	28-03-2003
			JP 2003513099 T	08-04-2003
<hr/>				
US 4916145	A	10-04-1990	NONE	
<hr/>				

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	n° des revendications visées



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents.



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe.

* Catégories spéciales de documents cités :

"A" document définissant l'état général de la technique, n'étant pas considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais après la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour permettre de comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche a été effectivement achevée

Date d'expédition du rapport de recherche

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Fonctionnaire autorisé

n° de télécopieur

n° de téléphone

THIS PAGE BLANK (USPTO)